

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-157439

(43) 公開日 平成7年(1995)6月20日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/00	ADU			
	ADZ			
9/00	G			
31/425		9454-4C		
31/43		9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-339812

(22) 出願日 平成5年(1993)12月7日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 石井 良章

東京都三鷹市大沢6丁目3-35

(72) 発明者 山川 一郎

茨城県つくば市松代3-8-17

(72) 発明者 渡辺 純男

愛知県丹波郡扶桑町斉藤中由池14-2

(54) 【発明の名称】 骨内部埋め込み用製剤

(57) 【要約】

【目的】 薬物を徐々に放出しながら骨組織の修復を補填できる骨内部埋め込み用製剤を提供する。

【構成】 薬物と高分子物質を圧縮した成型物もしくは溶融後固化した成型物に、人工骨成分を混合して成型し、これに人工骨成分で被覆することから得られる骨内部埋め込み用製剤。薬物としては、種々の抗生物質や抗腫瘍剤などを用いることができ、人工骨成分としては従来用いられているものであればいかなるものも用いることができる。また、高分子物質は、生体内で分解する物質を用いることが望ましい。

【効果】 本発明による骨内部埋め込み用製剤からの薬物の放出は容易に制御できる。またいったん骨内部に埋め込んだ後は、取り出す必要がない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬物、高分子物質、人工骨成分のいずれか 1 種または数種からなる骨内部埋め込み剤において、薬物と高分子物質を圧縮した成型物、または熔融した後、必要により人工骨成分を混合し固化した成型物に、更に人工骨成分による被覆層を設けることを特徴とする薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 2】 薬物が抗生物質または抗ガン剤である請求項 1 記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 3】 抗生物質が、ゲンタマイシン、ジベカシン、トブラマイシン、アミカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、シソマイシン、フラジオマイシン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、セファロチン、セファロリジン、セファゾリン、セフォチアム、セフォペラゾン、アズスレオナム、ヴァンコマイシン、アルベカシン、リファンピシンから選択された 1 種または 2 種以上の抗生物質である請求項 1 または 2 記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 4】 高分子物質が生体内分解性高分子物質である請求項 1 記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 5】 高分子物質がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリ- β -ヒドロキシ酪酸、ポリオルソエステル、ポリアミノ酸、ゼラチン、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、アルブミンから選択された 1 種または 2 種以上の混合物あるいは共重合物である請求項 1 記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 6】 高分子物質がポリ乳酸または乳酸・グリコール酸コポリマーである請求項 1 記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 7】 人工骨成分が第 2 リン酸カルシウム、第 3 リン酸カルシウム、第 4 リン酸カルシウム、ハイドロキシアパタイトから選択された 1 種または数種の人工骨成分である請求項 1 記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 8】 人工骨成分が、第 2 リン酸カルシウム、 α -第 3 リン酸カルシウム及び第 4 リン酸カルシウムの混合物である請求項 1 記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 9】 人工骨成分が、第 2 リン酸カルシウム、 α -第 3 リン酸カルシウム及び第 4 リン酸カルシウムの混合物を水で練ることにより硬化させたものからなる請求項 1 記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項 10】 薬物を含有する骨内部埋め込み剤を製造する際、薬物と高分子物質を混合し、圧縮若しくは熔融固化せしめて成型物とした後、これを必要に応じて顆粒状に解砕し、次いでこれに人工骨成分を混合し、更に圧縮成型し、この固化した成型物を人工骨成分で被覆することを特徴とする薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【請求項 11】 高分子物質が請求項 5 記載の高分子物

質である請求項 10 記載の骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【請求項 12】 高分子物質がポリ乳酸である請求項 10 記載の骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【請求項 13】 薬物が請求項 3 記載の抗生物質である請求項 10 記載の骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【請求項 14】 人工骨成分が請求項 7 記載の人工骨成分である請求項 10 記載の骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は徐放化された薬物を含有する人工骨成分含有の骨内部埋め込み用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 難治性疾患である慢性骨髓炎や開放骨折の術後感染の治療として、アミノグリコシド系抗生物質を徐放化させた高分子ビーズ（ゲンタマイシン含有ポリメチルメタクリレート）を骨内部に外科的に埋め込む治療が欧米では実用化されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、用いた高分子が、生体内で分解しないため、感染の鎮静化には役立っても、骨組織の修復には無効であり、なおかつ、一定期間後除去する必要がある。このため、手術後に取り出す必要がなく、かつ、ハイドロキシアパタイト、 β -第 3 リン酸カルシウムなどの人工骨成分を基剤として、骨組織の修復が同時に可能となるような埋め込み剤が、骨・関節感染性疾患には理想的である。このような埋め込み剤としては、ジャーナル オブ コントロールドリリース第 2 巻 179~186 頁 1985 年 (J. Controlled Release Vol. 2 179~186 (1985)) に、ジベカシン、ハイドロキシアパタイトをポリ乳酸中に分散固化したものが報告されているのを初めとして、特開平 4-279520 号には、薬物をポリ乳酸などの高分子物質と混合または熔融し、これに人工骨成分を混合して、成型することによって得られる製剤が、薬物の放出速度を調節でき、徐放化し得るものであると開示されている。しかし、これらの技術では、一般に治療まで長期間を要する骨組織修復の治療に用いるのに、薬物の放出速度の調節・骨形成共に不十分であり、更に改良の余地があるものと考えられていた。

【0004】 そこで、本発明者らは薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤について、更なる検討を行った。薬物の放出速度を調節して、従来のものより更に良好な徐放を得るべく、鋭意研究を行った。その結果、以下に示すものが、所期の目的を達成することを見だし、本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、薬

3

物、高分子物質、人工骨成分のいずれか1種または数種からなる薬物を含有する骨内部埋め込み剤において、薬物と高分子物質をあらかじめ圧縮若しくは溶解した後、人工骨成分を混合して固化し、得られた成型物に、更に人工骨成分により、被覆することを特徴とする薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤であり、また更に、本発明は薬物と高分子物質を混合し、圧縮若しくは溶解固化せしめて成型物とした後、これを顆粒状に解砕し、次いで人工骨成分を混合し、圧縮成型した後、得られた成型物を人工骨成分で被覆することを特徴とする薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤の製造方法である。

【0006】本発明によって得られた薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤は、薬物が生体内で適度な速さで放出されるように制御されており、各種疾患に適した徐放化された骨内部埋め込み用製剤を得ることができる。したがって、本発明の目的は、薬物の放出速度が制御された新規な薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤を提供することにある。本発明における薬物は骨内部に埋め込む必要があるものであれば、いかなるものでも使用可能である。感染性疾患には抗生物質が用いられるが、悪性腫瘍にも必要に応じて抗ガン剤等の薬物を用いることができる。

【0007】本発明における骨内部埋め込み用製剤の製造は、一般に用いられる技術を組み合わせることによって、行うことができる。例えば薬物と高分子を混合し、材料試験機あるいは圧延機等で圧縮後、得られた成形物を乳パチあるいは解砕機で解砕し、篩により必要な粒度のものを分取し、さらに、ハイドロキシアパタイト等の人工骨成分を混合して適当な形態に圧縮加工し、この圧縮加工したものを一個または二個以上を人工骨成分によ

ってくるむことによる方法などを挙げることができる。【0008】本発明における高分子物質とは、主として生体内分解性高分子を指すが、合成又は天然起源のいずれも用いることができる。例えば、合成高分子重合物の例としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリ- β -ヒドロキシ酪酸、ポリオルソエステル、ポリアミノ酸等があげられる。これらの高分子重合物は、一種でも、二種以上の共重合物あるいは単なる混合物でもよく、またこれらの塩でもよい。又、天然高分子の例としては、アルブミン、ゼラチン、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸等があげられる。

【0009】これらの高分子の中で、特に好ましい高分子としては、ポリ乳酸、あるいは乳酸・グリコール酸コポリマーが挙げられる。

【0010】本発明における抗生物質とは、特に限定されないが、アミノグリコシド系、ペニシリン系、セファロsporin系などいずれも用いることができる。例を挙げれば、ゲンタマイシン、ジベカシン、トブラマイシン、アミカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、

4

シソマイシン、フラジオマイシン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、セファロチン、セファロリジン、セファゾリン、セフォチアム、セフォペラゾン、アズスレオナム、ヴァンコマイシン、アルベカシン、リファンピシン等である。

【0011】本発明における人工骨成分とは、整形外科領域で骨充填剤として用いられているものである。例えばハイドロキシアパタイト、第2リン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、第4リン酸カルシウム等の無機塩をいうが、人工骨成分として用いられるものであればよい。また、薬物を含有する成型物に用いる人工骨成分と被覆層を形成する人工骨成分は、同一でもよいが、異なっているものももちろん差し支えない。人工骨成分の最も好ましいものの例としては、第2リン酸カルシウム、 α -第3リン酸カルシウム及び第4リン酸カルシウムの混合物（以下リン酸カルシウム混合物と記す）などを用いることができる。特にこれらの混合物は、水で練ると化学反応を起こし、硬化してリン酸カルシウムセメントとなるため、本発明にかかる製剤及び製剤を製造する方法に好ましく用いることができる。この場合、操作性向上のために、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどを水に添加してもよい。また、リン酸カルシウム混合物と水との化学反応を促進するためにコハク酸ナトリウムなどの反応促進剤を添加することももちろん差し支えない。また、本発明における圧縮若しくは溶解後固化した成型物とは、固化した後必要に応じて何らかの方法で解砕したものを包含するものとする。具体的に好ましい解砕物としては例えば約12メッシュ篩を通過し、約42メッシュ篩に残存する解砕物をあげることができる。

【0011】解砕物の粒度は250 μ 以上が好ましく、更に好ましくは、350 μ ~1400 μ とすることが好ましい。本発明において高分子と薬物の配合率は特に限定されず、適切な徐放性が得られるように自由に変えることができる。また、圧縮成形に際して必要ならばステアリン酸カルシウムあるいはタルク等の滑沢剤を配合することができる。さらに、解砕した成形物と人工骨成分の配合率も特に限定されず、適用疾患に適した比率にすればよい。圧縮成形に際しては必要ならば滑沢剤等の添加剤を使用することができる。本発明において被覆層とは、1個の核となる薬物を含有した成型物の表面を被覆するものを指すのはもちろんであるが、薬物を含有した2個以上の成型物を内包するように被覆するものをも包含するものとする。

【0013】本発明により得られた薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤は、含有する薬物の放出を制御することが可能であるが、必要により加熱あるいはコーティングなどの処理によって、更に放出速度の調節をすることができる。以下に本発明の具体的な実施例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定

10

20

30

40

50

されるものではない。

【0014】

【実施例】

実施例 1

硫酸ゲンタマイシン粉末 20mq、ポリ乳酸 40mq を攪拌しながら油浴中で、120℃まで加温してポリ乳酸を溶かし、硫酸ゲンタマイシンをポリ乳酸中に均一に分散させた。冷却固化後、乳鉢で砕き、16メッシュ、28メッシュ、42メッシュのふるいでわけた。別に、第3リン酸カルシウム：第4リン酸カルシウム：第2リン酸カルシウム＝75：20：5の混合物 80mq に対して、コンドロイチン硫酸ナトリウム：コハク酸ナトリウム：水＝5：12：83 (W/W) の混合物 22.9mq を添加してふるいわけで得られた顆粒をそれぞれ加えて、ペースト状混合物とした。ペースト状混合物 165mq を内径 5 ミリメートルのテフロン製鋳型に充填し、気温 37℃湿度 50% で 24 時間保存して硬化させた（直径 5 ミリメートル、高さ 5 ミリメートルの円柱状成型物）。次にリン酸カルシウム混合物 150mq にコンドロイチン硫酸ナトリウム：コハク酸ナトリウム：水＝5：12：83 (W/W) の混合物を 42.9mq を添加し練合した。その練合物約 50mq を内径 6 ミリメートルのテフロン製鋳型の底部に充填した。次いで、上記方法で得た円柱状成型物を鋳型のほぼ中心に据えた。約 100mq の練合物を上から加えて、成型物の周囲にセメントの被覆層が均一に成型されるように直径 6 ミリメートルのテフロン棒で圧縮した。気温 37℃湿度 50% の条件で 24 時間保存して、硬化後にテフロン製鋳型より取り出した。

実験例

（1）方法

上記の実施例によって得られた製剤及び上記の方法に準じて得られた以下の組成を有する比較例 1、2 及び 3 に示す成型物を用いて、37℃・pH7.4 のリン酸緩衝液

中に静置した場合の放出率を経時的に測定した。

【0021】比較例 1

硫酸ゲンタマイシン 20mq に、リン酸カルシウム混合物 120mq にコンドロイチン硫酸ナトリウム：コハク酸ナトリウム：水＝5：12：83 (W/W) の混合物 34.3mq を添加し練合したものを混合研和した成型物。

比較例 2

比較例 1 で得られた成型物に、上記の実施例の方法に準じてリン酸カルシウム混合物をコンドロイチン硫酸ナトリウム：コハク酸ナトリウム：水＝5：12：83 (W/W) で練ったリン酸カルシウムセメント 150mq の被覆層を施した成型物。

比較例 3（特開平 4 - 2 7 9 5 2 0 号開示の技術）

d1 ポリ乳酸（重量平均分子量 20000）40mq を溶かし、硫酸ゲンタマイシン 20mq と混和し冷却させて固体とし、乳鉢で砕いた。その後 16、28、42 メッシュのふるいでふるいわけ、それぞれをリン酸カルシウムセメント 80mq と混和させて、オートグラフ AG-5000A で加重 300kq で圧縮させた成型物。

【0022】（2）結果

結果を図 1 に示す。図 1 において、縦軸はゲンタマイシンの放出率（%）を示し、横軸は時間（日）を示す。図 1 から明らかな如く、本発明によって得られた骨内部埋め込み用製剤は、比較例に較べて、明らかな徐放化が見られ、従来の技術に比べ、より緩やかな放出速度で、従来技術に比して 2 倍以上の時間において、安定した薬物の放出を見ることができた。

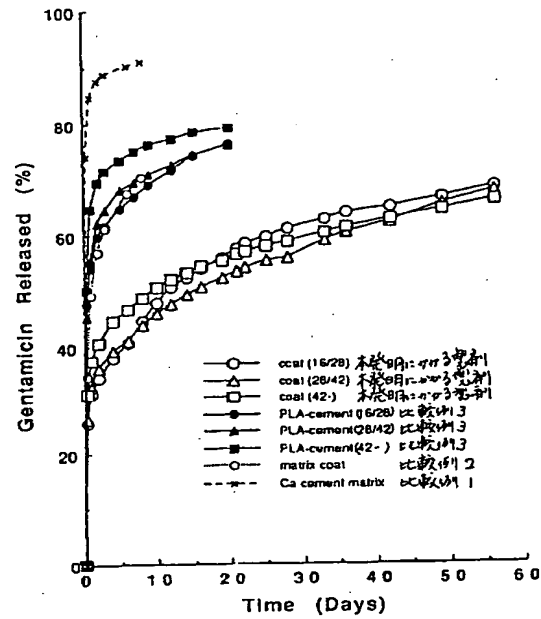
【0023】

【図面の簡単な説明】

【図 1】硫酸ゲンタマイシンの放出率を示す。縦軸はゲンタマイシンの放出率（%）を示し、横軸は時間（日）を示す。

〔図1〕

Release profiles of gentamicin.



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

A 6 1 K 31/545
 31/65
 31/71
 47/30

A 6 1 L 27/00

C 0 8 K 3/00

5/00

C 0 8 L 67/04

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

9454-4C

9454-4C

9454-4C

B

J

K J Q

K J T

L P K